

Alzheimer's disease through the MR-eye; novel diagnostic markers and the road to clinical implementation

Citation for published version (APA):

Clerx, L. (2014). Alzheimer's disease through the MR-eye; novel diagnostic markers and the road to clinical implementation. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. NeuroPsych Publishers.
<https://doi.org/10.26481/dis.20140516lc>

Document status and date:

Published: 01/01/2014

DOI:

[10.26481/dis.20140516lc](https://doi.org/10.26481/dis.20140516lc)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 05 May. 2023

SUMMARY

Worldwide, 115 million people are at the forefront of an Alzheimer's tsunami. The baby boom generation is now entering their mid-sixties and many of them will suffer from Alzheimer's disease (AD), which now already affects 1 in every 8 people over age 65. Early diagnosis and treatment may help to reduce both patient and health-cost burden. Before clinical or cognitive deficits become apparent, a distinct set of underlying brain abnormalities such as a decrease in cerebral connectivity are present. Early detection of these (often subtle) abnormalities is therefore an important public health goal. The research described in this thesis aimed to expand insight into the use of both conventional (e.g. hippocampal volumetry) and novel (e.g. diffusion tensor imaging) magnetic resonance imaging (MRI) markers for early detection, diagnosis and prognosis of AD. MRI provides more information than macrostructural atrophy and vascular abnormalities. However, the added value and exact position of novel imaging techniques in the diagnostic field of AD was still unclear. The principle question of the thesis was whether MRI investigation is necessary in the diagnostic process of AD and which MRI measurements can incrementally contribute to the early and specific diagnosis of Alzheimer disease.

The clinical value of novel imaging markers for AD was evaluated in relation to current (gold standard) methods (i.e. hippocampal volumetry, visual rating scale). In the first part of the thesis (Chapter 2 to 4) we evaluated well-known imaging techniques which assess gray matter atrophy in the brain. In the second part (Chapter 5-6) we examined the discriminative and predictive value of a novel imaging marker for AD: Diffusion Tensor Imaging (DTI). In the third part (Chapter 7-8) we investigated the robustness of structural and functional abnormalities in AD.

In *chapter 2* we investigated in a multicenter setting (n=184) if MR imaging markers increased predictive accuracy for AD relative to a model which only included demographical and neuropsychological information. We found that hippocampal volume is the best predictor of conversion from mild cognitive impairment (MCI) to AD. Measuring hippocampal volume furthermore improved the accuracy over memory tests alone. In line with others was found that the delayed recall test is the best neuropsychological predictor for AD in subjects with MCI. We concluded that when MRI-assessment is available, that adding a measurement of hippocampal

volume to neuropsychological test performance is preferred. Additionally, it was found that the added value of performing a visual rating scale on top of neuropsychological testing is limited in terms of sensitivity and specificity. Since the MTL still receives a lot of attention in diagnosing AD, discriminating converters from non-converters and AD from non-AD, *chapter 3* compared the predictive value of 4 different MTL measurements in a multicenter (n=328) and single-center setting (n=172). Results showed that volumetric hippocampal measurements are the best predictors of conversion to AD-type dementia in subjects with MCI after 2 years follow-up (manual and LEAP hippocampal volume). Both volumetric measurements strongly correlate with cerebrospinal fluid (CSF) markers of neuronal injury (CSF t-tau and p-tau), are able to predict cognitive decline, and show consistent cut-off values between different cohorts. LEAP hippocampal volume has the advantage over manual volumetry that it needs much less rater time and shows no interrater variability effects. In addition, LEAP has a low technical failure rate.

Recent evidence pointed out that MTL atrophy is not completely specific for AD since it can also be found in other forms of dementia. It is furthermore known that AD pathology is not restricted to the MTL. Since the contribution of brain areas outside the MTL has become more evident, in *chapter 4* we evaluated the discriminative value of several techniques measuring GM atrophy in the brain, both in and outside MTL regions. It was investigated if four techniques assessing gray matter (GM) atrophy differences in the brain show the same pattern of abnormalities throughout the same dataset. We found that the sensitivity of each method to detect group differences was region-specific. Results showed that manual volumetric measurements together with voxel based morphometry are preferred techniques for assessing GM differences showing abnormalities in most of the investigated regions, with a predominance of the MTL in the early phase. Automated FreeSurfer volumetric measurements showed similar performances in the early phase, displaying group differences in the posterior parietal cortex but not in MTL regions. Measurements of cortical thickness are less sensitive in the MCI stage and its sensitivity is restricted to the MTL and PPC regions in later stages of the disease (AD).

Chapter 5 describes a meta-analysis which was conducted to evaluate the discriminative value of DTI in a group of controls subjects, patients with MCI and AD-pa-

tients. We included seventy-six studies on MTL atrophy including 8122 subjects and fifty-five DTI studies including 2791 subjects. Effect sizes (ES) were calculated for several regions of interest known to be altered by pathophysiological mechanisms of AD, and were compared with ES of medial temporal lobe measurements. Results showed that DTI is a sensitive method to detect white matter changes in subjects with MCI and AD. It seems that in widespread brain regions diffusivity is already impaired early in the disease process, with more severe white matter disruptions with increasing disease severity. DTI abnormalities were found in many different regions. FA and MD changes seem to follow a slightly different anatomical pattern whereas highest ES (relative to controls) for DTI-FA were typically seen in cingulate and callosal areas (total cingulum, posterior cingulum, parahippocampal cingulum, splenium CC and uncinate fasciculus). For DTI-MD the largest differences were seen in the hippocampus, followed by the parietal lobe, splenium CC and temporal lobe. It was furthermore found that the discriminative power of DTI-MD is slightly higher than for DTI-FA.

Chapter 6 aimed to validate the findings of chapter 5 by means of a case control study. Cross-sectionally, we found a constrained pattern of GM differences in left parahippocampal gyrus (healthy controls versus subjects with MCI and AD) and left posterior cingulate regions (controls versus AD). This in contrast with previous findings that show a widespread pattern of GM atrophy in AD and a more restricted GM atrophy pattern in MCI patients. In addition, diffusivity metrics were more sensitive for group differences than atrophy measurements, and were less influenced by the effects of aging, gender and scan parameters in a priori selected ROIs. Diffusivity differences were found in all the investigated structures, whereas changes in absolute diffusivity (mean diffusivity (MD), radial diffusivity (DR) and axial diffusivity (DA)) were more pronounced than changes in anisotropy (FA). We furthermore found that diffusivity differences in the genu of the corpus callosum but not volumetric measures predicted decline in a group of MCI-subjects. Due to the time-intensive nature of manual volumetry, automated segmentation techniques become more and more popular nowadays. As a result, the question arises if processing conditions such as workstation type, operating system and software version affect segmentation results and thus influence group differences. In *chapter 7* we investigated the robustness of FreeSurfer to capture morphological changes in the brain against varying processing variables and in comparison to manual

measurements. We concluded that later versions of FreeSurfer were more accurate than earlier versions, especially in medial temporal and posterior parietal regions. A lot of research in the last decade has pointed out resting state functional connectivity as a marker for AD. The first step toward a biomarker is assuring that age-effects do not influence the reliability of RSNs.

In *chapter 8* we investigated whether functional connectivity patterns can be reliably reproduced over time in healthy old and young subjects. It was found that measurements of functional connectivity, investigated by means of resting state functional MRI were stable over different time points, showing good to excellent reproducibility, both in healthy old and healthy young subjects. Age-effects were furthermore identified, indicating a decrease in functional connectivity in the DMN and in the auditory system, associated with aging.

Chapter 9 provides a general overview of the findings described in this thesis. Clinical and research implications resulting from the presented studies are discussed.

In conclusion, this thesis expands insights into the added value of imaging markers as diagnostic tool for the early detection of AD. Atrophy of MTL structures is a candidate marker to assess change from MCI to moderate AD stages (prognosis). We showed that relatively novel and thus less validated MRI markers such as DTI and resting state functional MRI are promising for diagnosing AD in an early stage but need to be evaluated empirically. Standardization of operating procedures (for e.g. volumetric and connectivity approaches) will further consolidate our understanding of AD-pathology, facilitate comparison and integration of results, enable the establishment of cut-offs and consequently pave the way to clinical implementation.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De ziekte van Alzheimer (ZvA) is de meest voorkomende vorm van dementie die wereldwijd ongeveer 34 miljoen mensen treft. Onderzoekers voorspellen een tsunami van dementie, waarbij de prevalentie van de ziekte zal verdriedubbelen als gevolg van de vergrijzing van de bevolking. Dit leidt tot een toenemende nood aan vroegdiagnostiek van deze ziekte om behandeling in een vroege fase mogelijk te kunnen maken. Een vroege diagnose en behandeling kan immers naast een toename van levenskwaliteit ook een kostenbesparing teweegbrengen, zowel op het niveau van de patiënt als van de gezondheidszorg. Vooraleer klinische of cognitieve afwijkingen daadwerkelijk objectiveerbaar worden, is er reeds sprake van onderliggende abnormaliteiten op hersenniveau, waarbij volumeverlies in bepaalde regio's en een afname van cerebrale connectiviteit een voorbeeld zijn. Beeldvorming met magnetische resonantie (NMR of MRI) biedt een kader om de structurele en functionele veranderingen geassocieerd met het proces van neurodegeneratie te visualiseren.

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift kadert binnen het eerder aangehaalde onderzoeksveld van vroegdiagnostiek en heeft primair als doel de inzichten in het gebruik van zowel de traditionele (bijv. volumebepaling van de hippocampus) als de meer recente (bijv. diffusiviteit in de witte stof) beeldvormingstechnieken te vergroten. Deze technieken werden geëvalueerd zowel op het vlak van vroegdetectie, diagnose, als prognose van de ziekte van Alzheimer. De huidige aanpak in de meeste Nederlandse geheugenpoli's vertrekt van een interview met patiënt en zijn naaste, gevolgd door een neurologisch onderzoek. Hierna wordt een neuropsychologische test batterij afgenomen en vindt er een bloedtest en een hersenscan plaats. Aangezien MRI beelden ons meer informatie kunnen verschaffen dan zuiver macroscopische (bv. tumor) of vasculaire afwijkingen, is het gebruik van hersenscans in de kliniek van exclusie van andere ziekten (bv. tumoren, infarcten) uitgebreid naar vroegdetectie (bv. ZvA versus gezonde veroudering) en differentiaaldiagnostiek (bv. ZvA versus Fronto-temporale dementie). Echter, de toegevoegde waarde en exacte rol van de nieuwe beeldvormingstechnieken voor de vroegdiagnostiek van de ZvA is nog steeds onduidelijk. De vraag of MRI onderzoek überhaupt noodzakelijk is in het diagnostisch proces van de ZvA en welke MRI technieken potentieel zinvol zijn vormde het startpunt van dit proefschrift.

De klinische waarde van nieuwe beeldvormingstechnieken voor de ZvA werd geëvalueerd in relatie tot de meer traditionele ('gouden standaard') methoden (bv. volumemeting van de hippocampus en een visuele beoordelingsschaal voor volumeverlies van de mediale temporaalkwab).

In het eerste deel van dit proefschrift (Hoofdstuk 2-4) werden technieken die volumeverlies in de grijze stof van het brein meten geëvalueerd. Het tweede deel (Hoofdstuk 5-6) beschrijft het onderscheidend en voorspellend vermogen van een nieuwe beeldvormingstechniek: Diffusie-gewogen beeldvorming ('diffusion tensor imaging' of DTI). Het derde en laatste deel van dit proefschrift (Hoofdstuk 7-8) heeft zich gericht op het evalueren van de robuustheid van structurele en functionele afwijkingen bij de ZvA.

In *hoofdstuk 2* hebben we in een multicenter setting onderzocht (n=184) of het toevoegen van MRI-beelden de voorspellende waarde voor de ZvA verhoogd ten opzichte van een model dat enkel demografische en neuropsychologische informatie bevat. Hippocampaal volume (gemeten op MRI-beelden) bleek de beste voorspeller te zijn voor conversie van milde cognitieve klachten (MCI) naar de ZvA. Het toevoegen van het volume van de hippocampus verbeterde bovendien de voorspellende waarde van een episodische geheugentaak. In lijn met eerder onderzoek werd gevonden dat een test voor uitgestelde reproductie van een woordenlijst de beste voorspeller is voor de ZvA op neuropsychologisch vlak. We concludeerden dat wanneer MRI-onderzoek mogelijk is (oa. infrastructuur en expertise aanwezig, patiënt MRI-compatibel), dat een volumemeting van de hippocampus naast neuropsychologisch onderzoek wenselijk is. Verder bleek dat de toegevoegde waarde van een visuele beoordelingsschaal (MTA-score) beperkt was in termen van sensitiviteit en specificiteit.

Het evalueren van volumeverlies in de mediale temporaalkwab is tot op heden nog steeds een belangrijk onderdeel van de diagnostiek bij de ZvA. Volumeverlies in deze regio kan converters van non-converters onderscheiden en mensen die lijden aan de ZvA onderscheiden van mensen met een ander type dementie. In *hoofdstuk 3* hebben we de voorspellende waarde van 4 verschillende maten die volumeverlies van de mediale temporaalkwab meten onderzocht in een multicenter (n=328) en single center (n=172) setting. Resultaten hebben aangetoond dat een volumemeting van de hippocampus de beste voorspeller is voor conversie naar

de ZvA bij mensen met MCI (zowel de manuele als automatische meting van hippocampaal volume (LEAP methode)). Beide maten toonden bovendien een sterke samenhang met markers in hersenvocht (CSF) die schade aan de hersencellen meten (CSF t-tau en p-tau). Er werden consistente afkapwaarden gevonden tussen verschillende cohorten en beide maten voorspelden cognitieve achteruitgang na 2 jaar. De LEAP volume meting heeft als voordeel ten opzichte van de manuele methode dat deze minder tijdsintensief is en geen variabiliteit tussen beoordelaars laat zien. Bovendien heeft LEAP een erg lage technische foutenmarge.

Recent onderzoek heeft aangetoond dat volumeverlies in de mediale temporaalkwab niet geheel specifiek is voor de ZvA en dat we dit ook terugvinden bij andere vormen van dementie. Uit eerder onderzoek is bovendien gebleken dat Alzheimer pathologie zich niet beperkt tot deze gebieden. Aangezien ook andere regio's aangetast zijn bij de ZvA hebben we in *hoofdstuk 4* onderzocht welke de onderscheidende waarde is van verschillende technieken die volumeverlies in de grijze stof van de hersenen meten, zowel in de mediale temporale gebieden als daarbuiten. We hebben onderzocht of 4 verschillende technieken die grijze stof atrofie in het brein meten dezelfde resultaten laten zien binnen eenzelfde dataset. De sensitiviteit of gevoeligheid van elke methode bleek afhankelijk van de onderzochte regio. Resultaten toonden aan dat een manuele volumemeting en VBM (voxel based morphometry) de voorkeur genieten voor het in kaart brengen van volumeverlies in de grijze stof. De meeste regio's lieten groepsverschillen zien met een duidelijk overwicht in mediaal temporale gebieden. Automatische volumetrische methodes (FreeSurfer) toonden gelijkaardige prestaties waarbij verschillen in de posterieure delen van de parietaalkwab (en dus niet in de mediaal temporaalkwab) het meest uitgesproken waren in de vroege fase van de ziekte. Het meten van de dikte van de hersenschors ('cortical thickness') bleek minder gevoelig in het vroege stadium van de ziekte.

In *hoofdstuk 5* hebben we een meta-analyse gepresenteerd die primair als doel had de diagnostische waarde van een nieuwe beeldvormingstechniek (DTI of diffusie tensor beeldvorming) te evalueren in een groep van gezonde controles, patiënten met MCI en patiënten met de ZvA. Naast 76 studies die volumeverlies in de mediale temporaalkwab onderzochten (8122 subjecten) werden er ook 55 DTI studies (2791 subjecten) geïnccludeerd. Voor verschillende regio's in het brein werden ef-

fectgroottes berekend die op hun beurt vergeleken werden met effectgroottes van technieken die atrofie van de mediale temporaalkwab meten. Resultaten toonden aan dat in wijdverspreide regio's van het brein de beweging van watermoleculen (diffusie) reeds in een vroege fase van de ziekte verstoord is, waarbij we meer ingrijpende witte stof veranderingen zien bij progressie van de ziekte. Abnormaliteit en op het vlak van fractionele anisotropie en gemiddelde diffusiviteit toonden een verschillend anatomisch patroon. De maat van anisotropie was het meest gevoelig voor verschillen in cingulate en callosale regio's. De gemiddelde diffusiviteit daarentegen was het meest sensitief voor verschillen in de hippocampus, gevolgd door de parietaalkwab, het splenium van het corpus callosum en de temporaalkwab. Over het algemeen genomen was de fractionele anisotropie index even gevoelig als de gemiddelde diffusiviteit. Een lagere gevoeligheid van fractionele anisotropie ten opzichte van gemiddelde diffusiviteit was het meest opmerkelijk in de corticale gebieden.

In *hoofdstuk 6* hebben we gepoogd de bevindingen van hoofdstuk 5 te valideren door middel van een case control studie. Onze resultaten toonden aan dat het patroon van grijze stof afwijkingen in deze studie beperkt was tot de linker parahippocampale gyrus (controles versus subjecten met MCI en ZvA) en de linker posterior cingulate (controles versus subjecten met ZvA). Dit is deels in tegenstelling met eerdere bevindingen die een wijdverspreid patroon van afwijkingen laten zien bij patiënten met de ZvA en een meer beperkt patroon van grijze stof afwijkingen bij MCI-patiënten. Er werd daarenboven gevonden dat diffusiviteitsmaten meer gevoelig zijn voor groepsverschillen dan metingen van volumeverlies en dat deze minder beïnvloed worden door leeftijdseffecten, effecten van geslacht en scanner instellingen. Verschillen qua diffusiviteit werden gevonden in alle onderzochte structuren waarbij veranderingen in absolute diffusiviteit (gemiddelde diffusiviteit (MD), radiale diffusiviteit (DR) en axiale diffusiviteit (DA)) meer uitgesproken waren dan veranderingen in anisotropie (FA). Verder werd gevonden dat niet het volumeverlies maar de verschillen in diffusiviteit in de genu van het corpus callosum achteruitgang voorspelden in een groep van MCI-patiënten. Door het tijdsintensieve karakter van manuele volumemetingen hebben automatische metingen meer en meer aan belang gewonnen. De potentiële invloed van hardware en software instellingen op de resultaten van dergelijke technieken en dus ook het indirecte effect op groepsverschillen is tot nog toe vrij onderbelicht gebleven. In *hoofdstuk 7* onderzochten we of FreeSurfer resistent is tegen deze verschillen. Om hierbij een

zuivere vergelijkingsbasis te hebben werd deze techniek rechtstreeks vergeleken met de manuele segmentatie. Onze bevindingen toonden aan dat het effect van hardware (workstation) kleiner is dan van software (FreeSurfer versie) en dat latere versies van FreeSurfer meer accuraat zijn dan eerdere versies, vooral in posterieur pariëtale gebieden.

Recent onderzoek heeft aangetoond dat ‘resting state’ functionele MRI (rsfMRI), een techniek die de hersenactiviteit in een taakvrije omgeving meet, een belangrijk marker is voor de ZvA. De eerste stap richting ontwikkeling en validatie van een zogeheten ‘biomarker’ is onderzoeken of leeftijdseffecten de betrouwbaarheid van deze ‘resting state’ netwerken niet beïnvloeden. In *hoofdstuk 8* werd onderzocht of patronen van functionele connectiviteit stabiel zijn over de tijd bij gezonde ouderen en jongeren. Resultaten toonden aan dat metingen van functionele connectiviteit, onderzocht door middel van rsfMRI, stabiel waren over verschillende tijdsmomenten, en een goede tot uitstekende reproduceerbaarheid laten zien. Leeftijdseffecten werden geïdentificeerd en er werd een afname in functionele connectiviteit gevonden in het ‘default mode netwerk’ (DMN) en het auditieve systeem, welke in verband staan met veroudering.

In *hoofdstuk 9* wordt een algemene discussie van onze bevindingen beschreven. Klinische en wetenschappelijke implicaties worden hier uitgebreid toegelicht en suggesties voor verder onderzoek worden gegeven.

We kunnen besluiten dat volumeverlies in de mediale temporaalkwab een kandidaat-marker is voor het meten van progressie van een milde cognitieve stoornis naar de ZvA (prognostische waarde). Het onderzoek hier beschreven toont bovendien aan dat relatief nieuwe en dus minder gevalideerde MRI technieken (DTI en resting state fMRI) veelbelovend zijn voor de toekomstige vroegdiagnostiek maar dat deze nog uitgebreid empirisch getest en gevalideerd moeten worden. Standarisatie van de procedures (voor bijv. volumetrische maten en maten van structurele en functionele connectiviteit) zullen onze kennis wat betreft onderliggende Alzheimer pathologie verder uitbreiden en ervoor zorgen dat we resultaten kunnen vergelijken en integreren. Bovendien kunnen we op die manier stabiele afkappunten gaan ontwikkelen dewelke de weg naar klinische implementatie verder kunnen faciliteren. Het ultieme einddoel van een MRI-biomarker is immers een betrouwbare diagnose op subjectniveau, gebaseerd op een enkele MRI-scan.

